229

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 7 avril 1910, à 1 heure

Par **Paul FRANÇOIS**

ÉTUDE SUR L'ACTION

DE

QUELQUES ANESTHÉSIQUES ET ANALGÉSIQUES

SUR L'ACTIVITÉ LEUCOCYTAIRE

Président : M. ACHARD, *professeur.*

Juges : MM. DEBOVE, *professeur.*
GOUGET et CASTAIGNE, *agrégés.*

PARIS
HENRY PAULIN ET C^ie^, Editeurs
21, RUE HAUTEFEUILLE (6^e^)
1910

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	X...
	DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM.
	DIEULAFOY.
	DEBOVE.
	LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
	Pierre DELBET.
Clinique chirurgicale	QUENU.
	RECLUS.
	SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD.
	BAR.
	RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNÉO	LAUNOIS	NOBÉCOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECÈNE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BESANÇON (Fern.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBÉ (Marcel)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR ACHARD

Professeur de Pathologie générale

Hommage de vive reconnaissance.

A MES PARENTS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A Reims

(1904-1905)

M. LE DOCTEUR JACQUINET

M. LE DOCTEUR POZZI

Externat (1905-1906)

M. LE DOCTEUR HOEL

M. LE PROFESSEUR COLLEVILLE

M. LE PROFESSEUR HARMAN

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR HACHE

Professeur d'Histologie à l'école de médecine de Reims

A Paris

Externat (1906-1907)

M. LE PROFESSEUR LEGUEU

Médecin de l'hôpital Tenon

(1907-1908)

M. LE DOCTEUR TRIBOULET

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

M. LE PROFESSEUR LEGRY

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine

Internat provisoire (1908-1909)

M. LE DOCTEUR GUINON

Médecin de l'hôpital Bretonneau

M. LE DOCTEUR BOULLOCHE

Médecin de l'hôpital Bretonneau

M. LE DOCTEUR PAPILLON

Médecin de l'hôpital Bretonneau

A MM. LES PROFESSEURS

PINARD, GAUCHER, MAUCLAIRE, RECLUS

A MES BONS AMIS

MM. BÉNARD ET GAGNEUX

En souvenir de notre collaboration

ÉTUDE SUR L'ACTION

DE

Quelques anesthésiques et analgésiques

SUR L'ACTIVITÉ LEUCOCYTAIRE

Nous avons voulu dans cette étude, suivant les conseils et les travaux antérieurs de M. le Professeur Achard, poursuivre sur les globules blancs du sang, l'action *in vivo* et *in vitro* de quelques anesthésiques et analgésiques.

Nous sommes heureux, dès le début de notre thèse, d'invoquer notre maître et de le prier d'agréer la sincérité de notre gratitude et notre reconnaissance pour sa constante bienveillance et son enseignement si fécond.

Nous nous sommes servi dans notre appréciation du procédé décrit par M. le Professeur Achard dans la *Semaine médicale* du 3 novembre 1909 et modifié dans ses applications suivant les différents agents à étudier.

Nous décrirons minutieusement ce procédé qui nous a permis d'obtenir les résultats que nous énoncerons et interpréterons ensuite.

GÉNERALITÉS

La plus intéressante des propriétés des leucocytes, leur propriété prépondérante, leur qualité essentielle, c'est la phagocytose. Metchnikoff a la gloire de cette découverte. Chacun s'est rendu compte que cette phagocytose n'était pas immuable dans son intensité. Elle varie en effet avec les individus (très peu chez les sujets sains), avec les différents états physiologiques du même individu, elle varie surtout suivant les états pathologiques, suivant les réactions de l'organisme aux agents infectieux et toxiques.

Il importait de saisir cette variabilité sur le fait et de trouver un élément d'appréciation facile, constant et ferme.

Plusieurs auteurs ont cherché cet élément d'appréciation ; ils l'ont cherché en faisant se jouer sous leurs yeux la phagocytose elle-même et en appréciant soit la qualité, soit plutôt la quantité, le nombre des éléments phagocytés.

Les particules d'encre de Chine ont été utilisées puis abandonnées, elles mouillent mal les liquides ; leur

numération est malaisée, elles laissent souvent l'observateur dans l'hésitation de savoir si elles ont été phagocytées ou si elles ne sont pas seulement accolées au leucocyte.

La méthode des opsonines use des microbes. Cependant la numération de ceux-ci est assez différente et demande un bon apprentissage. Mais Wright dans sa méthode se sert de leucocytes normaux pour apprécier l'activité du sérum, pour lui, l'élément noble c'est le sérum, l'instrument de comparaison c'est le leucocyte.

M. le professeur Achard a renversé la proposition, le leucocyte est l'élément actif, l'inconnue. Notre élément d'appréciation est constitué par des levures de muguet adultes, égales et homogènes.

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

En résumé la réaction va consister à mettre en présence dans un milieu isotonique approprié, deux réactifs : des globules blancs et des levures de muguet ; les globules blancs ingéreront les levures de muguet et le rapport du nombre des levures ingérées au nombre des leucocytes digérants nous donnera l'indice d'activité de ces leucocytes.

Pratiquement, la question est résolue de la façon suivante. Dans une demie ampoule effilée à une extrémité nous mélangeons intimement :

10 gouttes de la solution saline citratée.

10 gouttes de sérum normal ou de liquide d'ascite.

1 goutte d'émulsion de levures de muguet.

1 goutte de sang.

Nous laissons le tout à l'étuve à 37° une demi-heure, puis nous centrifugeons. Le culot obtenu, globules blancs, globules rouges, levures en excès, amassé dans l'effilure du tube est pris, étalé, fixé, coloré et examiné.

Nous avons là comme résultat l'indice d'activité normal d'un sujet donné à un moment donné. C'est cet indice dont nous avons étudié les variations chez les

sujets soumis à l'action des anesthésiques ou des analgésiques, ceci à constitué nos recherches *in vivo*.

D'autre part, nous avons recherché aussi les variations des individus sains, et des individus soumis à ces mêmes agents dans des solutions de titre différent de ces mêmes agents. Ceci a constitué nos recherches *in vitro*.

La technique que nous venons d'entrevoir dans son exposé demande pour être bien saisie baucoup de précision : précision dans le manuel opératoire, précision dans la technique.

MANUEL OPÉRATOIRE

Le manuel opératoire comprend l'étude :

1° Du milieu ;

2° Des réactifs.

1° Le milieu c'est A, le sérum normal et B, la solution saline citratée.

2° Les réactifs ce sont C, les levures de muguet D, le sang qui contient les globules blancs.

LE MILIEU

A. — *Sérum humain normal.*

Le sérum est nécessaire à la phagocytose, sans lui, elle ne se fait pas. Une proportion de moitié qui est celle que nous avons utilisée est excellente.

Il est de toute nécessité de se servir de sérum frais pris aussi aseptiquement que possible. Ce sérum est pris à un individu de bonne santé apparente, une hémiplégique par exemple, ou l'opérateur lui-même :

Un sérum vieux, à moins qu'il n'ait été conservé au froid, à une température de 0° à 5° n'a plus le même

pouvoir leuco-activant, il peut empêcher ou contrarier la phagocytose.

Un sérum infecté fausse les résultats d'une autre façon. Les leucocytes digèrent les éléments infectieux au détriment des levures, et de l'exactitude des résultats.

Il faut donc prendre du sérum, parce qu'il est nécessaire à la réaction, et le prendre frais et aseptique pour avoir de bons résultats.

Le sérum humain n'est pas tout à fait indispensable. Le sérum de cheval peut le remplacer, mais la réaction se fait plus lentement, le sérum de cheval est moins leuco-activant que le sérum humain.

La difficulté de se procurer du sérum humain au moment voulu et en quantité suffisante nous a conduit à utiliser le liquide d'ascite pris et conservé d'une façon aseptique.

Le laboratoire de M. Carrion a bien voulu nous en conserver en ampoules de cinq et dix centimètres cubes, c'est de celui-là dont nous nous sommes servi. Le milieu ascite est excellent, il n'a qu'un petit défaut qu'avec attention on évite. Le sang et les levures s'y maintiennent un peu moins bien en suspension homogène. Aussi il faut mêler avec soin, sang, levures et milieu, ne pas laisser plus de vingt-cinq à trente minutes à l'étuve, et la réaction se fait parfaitement bien. Avec cette réserve, le liquide d'ascite garde tous ses droits, et bénéficie de ses avantages d'origine. Il se conserve très bien.

B. — *Solution saline citratée.*

Elle a pour formule:

Chlorure de sodium . . .	7 gr. 50
Citrate de soude	6 gr.
Eau distillée	1.000 gr.

En somme, le sérum de Hayem complété par du citrate de soude qui empêche la coagulation du sang pendant la réaction.

Cette solution est filtrée et stérilisée.

Filtrée, pour que des corps étrangers, fils de coton par exemple, n'attirent pas et ne retiennent pas levures et leucocytes dans le tube à réactif.

Stérilisée, nous avons dit pourquoi à propos du sérum.

Cette solution saline citratée est employée telle pour nos recherches *in vivo*. Nous y avons ajouté pour nos recherches *in vitro* une quantité variable de l'agent à étudier, morphine par exemple de façon à garder dans tous les tubes et dans le tube témoin, le rapport d'égalité entre la quantité de sérum ou d'ascite employée, et la quantité de solution saline citratée.

2° Réactifs

C. — *Levures de muguet.*

Ces levures obtenues par culture sur gélose sont émulsionnées dans la solution saline citratée, filtrée et stérilisée.

Il faut avoir soin de prendre des levures adultes et nous nous sommes servi de levures bien poussées sur gélose à l'étuve et laissées quelque temps hors de l'étuve à la température du laboratoire, toutes les levures sont sensiblement égales. On en prend aseptiquement un petit ose de platine que l'on brasse dans 2 à 3 centimètres cubes de solution saline citratée filtrée et stérilisée.

Une teinte pâle, à peine lactescente, presque transparente de l'émulsion, teinte que l'œil retient vite, est celle que nous avons adoptée et qui ne peut guère s'indiquer que par un échantillon.

Cette émulsion ne doit être ni trop riche, ni trop pauvre. Trop pauvre, les leucocytes n'entrent pas en contact suffisant avec les levures, trop riche ils phagocytent trop et la numération devient malaisée sinon impossible.

Le taux optimum est d'environ 60.000 levures par millimètre cube à ce taux 100 leucocytes digèrent environ 100 à 120 levures. La numération est facile et les résultats sont très bons.

Nous employons cette émulsion à la dose de 1/20 soit une goutte pour 20 du milieu.

Nous avons pensé au début qu'il serait bon d'avoir des échantillons absolument comparables car les levures ont peut-être, elles aussi, leur activité ou leur contre-activité. Pour cela, nous les avons formolées, en les laissant en contact durant vingt minutes avec une solution de formol du commerce à 4 %. Ainsi elles étaient juste tuées. Nous nous débarrassions avec beaucoup de

soin du formol, par centifugations et lavages successifs dans la solution saline citratée.

Cette préparation, qui a quelque valeur pour des examens pratiqués à plusieurs jours d'intervalle pour être sûr d'opérer avec des échantillons identiques n'en a plus lorsque les examens sont faits au même moment en présence d'un tube témoin Normal.

Nous avons reconnu que cette préparation n'était pas indispensable.

D. — *Les leucocytes*

Les leucocytes sont contenus dans la goutte de sang prise après piqûre à la pulpe digitale de la personne observée.

Tous les leucocytes n'ont pas une égale activité pour les levures. Les mononucléaires ne phagocytent pour ainsi dire jamais, les polynucléaires éosinophiles rarement. Nous avons pris les polynucléaires sans granulations comme terme de comparaison, nous avons éliminé les autres.

TECHNIQUE PROPREMENT DITE

Les éléments de la réaction étant ainsi étudiés, voici comment nous procédons.

Nous sectionnons par le milieu, avec la scie à verre, une ampoule de 3 centimètre cubes de capacité, de 6 centimètres de longueur de corps, de 4 à 5 centimètres de prolongement effilé : Nous fermons cette effilure à la

Fig. 1. — Tube à réaction.

lampe de façon à avoir à son extrémité une petite boule solide qui résistera à l'effort de la centrifugation.

Nous retournons ce tube pointe en bas, nous y laissons tomber 10 gouttes de la solution saline et citratée,

(pure ou additionné de morphine ou de tout autre agent). X gouttes de sang, une goutte d'émulsion de levure, une goutte de sang.

Nous nous servons de la même pipette pour ces différentes manipulations. La pipette entre deux prises est lavée dans la solution saline citratée. A la fin c'est elle qui nous sert à opérer le mélange intime de la masse par aspirations et rejets successifs.

Il est un point que nous voudrions mettre en valeur : Il faut prendre très grand soin de laisser tomber la goutte de levures dans le milieu sans que cette goutte touche les parois du tube. Les levures, en effet, peuvent être retenues en partie ou en totalité par le verre qu'elles auraient mouillé, le mélange de ce tube serait moins riche que les autres, et les résultats ne seraient plus comparables.

Il faut veiller encore à répartir une égale quantité de sang dans tous les tubes.

Voici les tubes préparés. Ils sont placés trente minutes à l'étuve. La température de 37° est la température optima. A 33° la phagocytose se produit encore, à 40° elle est arrêtée. Un moyen excellent quand l'étuve ne marche pas ou qu'on ne peut s'en servir (il n'y en a pas dans les salles d'opération) est de profiter d'une de ses aisselles où la température est constante.

Nous nous sommes souvent servi d'une boîte en carton plat, divisée en loges que nous avons tapissée de coton hydrophile. Nous avons placé nos tubes dans les loges, et la boîte sous notre aisselle entre chemise et flanelle. Toutes les cinq ou dix minutes, nous sortions

un tube préparé, y ajoutions une goutte de sang, opérions notre mélange, replacions le tube dans sa loge et la boîte à sa place, puis revenu près du centrifugeur nous retirions, un à un au moment fixé nos tubes et les centrifugions aussitôt.

La centrifugation agglomère dans l'effilure de chaque tube, globules rouges, globules blancs et levures en excès On évacue tout le sérum sus-jacent avec une pipette fine et courbée. On casse le tube à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs du culot. On souffle une gouttelette sur une lame et on l'étale finement.

Sur une lame bien étalée, les leucocytes sont transportés à l'extrémité de l'étalement, on peut en trouver 10 à 20 par champ. Nous les avons toujours fixés au sublimé et colorés à l'hématéine éosine.

Le protoplasma des leucocytes est coloré en rose, le noyau en violet foncé et les levures en violet pâle. Nous donnons ci-contre des images de figures observées.

Fig. 2. — Leucocytes ayant phagocyte : 0, 1, 2. Levures de muguet.

Les levures sont facilement reconnaissables à leur dimension, leur forme régulière ovoïde, leur coloration violet clair, leur aspect variable avec les changements de la mise au point. Elles sont séparées du protoplasma environnant par un léger halo clair. Quand le leucocyte a incorporé plusieurs levures, son noyau s'étire et se

contourne, s'il y a beaucoup de levures incorporées, il donne l'image des noirs d'un damier.

Nous avons pu ainsi compter 8 à 12 levures par leucocyte, ce qui prouve leur énorme capacité, et leur grand pouvoir phagocytaire en une demi-heure, ce sont des chiffres qu'il ne faut pas atteindre car on n'a plus une confiance absolue en ses résultats, il y a des images douteuses. En ce cas l'émulsion de levures est trop riche, il faut la diluer.

Chez un homme sain, dans les conditions normales de la réaction avec une émulsion des levures régulière, 100 leucocytes incorporent environ 100 levures, c'est autour de ce chiffre que nous avons tenté de nous maintenir au cours de nos expériences. Autrement dit le rapport $\frac{\text{nombre de levures}}{\text{N. des leucocytes}}$ = indice d'activité voisin de 1.

Quand nous indiquerons par exemple, dans la suite, indice d'activité leucocytaire = 1,10, cela signifiera que dans la préparation 100 leucocytes avaient absorbé 110 levures.

Nous avons numéré nos lames sur 100 ou sur 50 leucocytes, jamais à moins de 50.

Nous allons étudier maintenant, à l'aide de cette méthode, les modifications apportées *in vivo* et *in vitro* à cette activité par différents anesthésiques et analgésiques.

Les premiers sont d'ordre chirurgical, les seconds plutôt d'ordre médical, ils prêtent à des considérations un peu différentes. D'ailleurs, les premiers (*chloroforme*,

éther, chlorure d'éthyle, cocaïne) sont employés à dose forte, massive et unique.

Les seconds (*morphine, héroïne, atropine*) à dose minime et répétée.

Ceci nous explique déjà que dans le premier cas, on surprend davantage l'action brutale et énergique de l'anesthésique, dans le second cas, on saisit la défense leucocytaire envers l'agent qui les a attaqués.

L'intérêt des premiers se portera sur les recherches *in vivo*, l'intérêt des seconds sur les résultats *in vitro*.

ACTION DES ANESTHÉSIQUES

Nous étudierons d'abord les anesthésiques généraux : le chloroforme, l'éther, le chlorure d'éthyle ; puis les anesthésiques locaux : cocaïne, stovaïne, novocaïne. Il importait de voir leur action respective *in vitro*, mais aussi et surtout *in vivo* chez le sujet endormi.

Anesthésiques généraux.

In vitro. . — *In vitro* les leucocytes sont très susceptibles à l'action du chloroforme et de l'éther, pas à celle du chlorure d'éthyle.

Dans une boîte de Petri fermée, nous avons placé un verre de montre contenant le mélange témoin :

10 gouttes de solution saline citratée ;
10 gouttes de sérum humain ;
1 goutte d'émulsion de levures ;
1 goutte de sang.

Dans une autre boîte de Petri fermée nous avons placé le même mélange et à côté un tampon de coton imbibé de chloroforme.

Résultat. Etat normal. N. 1
— Avec chloroforme. N. . . 0

Dans ce cas, non seulement l'activité est nulle, mais les leucocytes sont tués. Le rouge neutre ajouté au mélange a coloré les noyaux.

De même avec l'éther :

État normal 1
Ether en vapeur . . . . . 0 tous morts

Le chlorure d'éthyle n'a pas d'action :

Etat normal. 1
Chlorure d'éthyle. 1

In vivo. — Dans nos recherches *in vivo,* nous avons pris du sang aux opérés, avant, pendant, et après l'anesthésie, nous avons marqué l'heure de chaque prise, laissé chaque tube un égal temps à l'étuve et centrifugé chaque tube au bout d'un temps égal pour tous. Nous rappellerons avec les nôtres des observations déjà publiées par MM. Achard, Ramond et Bénard, dans le compte rendu de la *Société médicale des hôpitaux* du 19 novembre 1909.

Chloroforme.

Obs. I. — Bo... Marie, 29 ans, amputation du sein.
Avant l'anesthésie 0,90
Pendant 3 minutes 0,78

Pendant	10 m.	0,62
—	25 m.	0,38
Après	1 h.	0,42
	6 h.	0,54
	26 h.	0,94

Obs. II. — Thi... Léontine, 37 ans, corps étranger, (dentier) de l'œsophage. Tentative d'extraction par M. Guisez.

Avant		»
Pendant	1 h. 20	0,09
Après	6 h.	0,58

Obs. III. — And... Léon, 24 ans, appendicite.

Avant		1,04
Pendant	40 m.	0,48
Après	6 h.	0,64
—	24 h.	1,08

Obs. IV. — Jac... Barthélemy, 49 ans, hernie crurale. Ce malade a déjà été chloroformisé une fois il y a plusieurs années pour une saphénectomie.

Avant		0,90
Pendant	15 m.	0,32
—	50 m.	0,30
Après	3 h.	0,25
—	18 h	0,58

Obs. V. — Femme, 41 ans, kyste, ovaire tordu (V. *Soc. méd.*, 13 nov. 1909).

Avant	0,92
Pendant 10 m.	0,33
Après 12 h.	0,72
— 36 h.	1,10

Obs. VI. — Femme qui subit l'hystérectomie par la voie abdominale (*cas de M. Foix*).

Avant	0,92
Après 1 h. 30	0,47
— 24 h.	0,82

Obs. VII. — Femme à qui l'on fit le cathétérisme uretéra Cf. *Soc. méd.*).

Avant	0,95
Pendant.	0,24
Après	0,83

Obs. VIII. — Homme chez qui fut pratiqué une cystectomie (Cf. *Soc. méd.*).

Avant	0,57
Pendant.	0,16
Après	0,49

Obs. IX. — Mor... Frédéric, 42 ans, hernie inguinale.

Avant	110
Pendant 10 m.	108

Pendant 25 m. 110

Après 1 h. 120

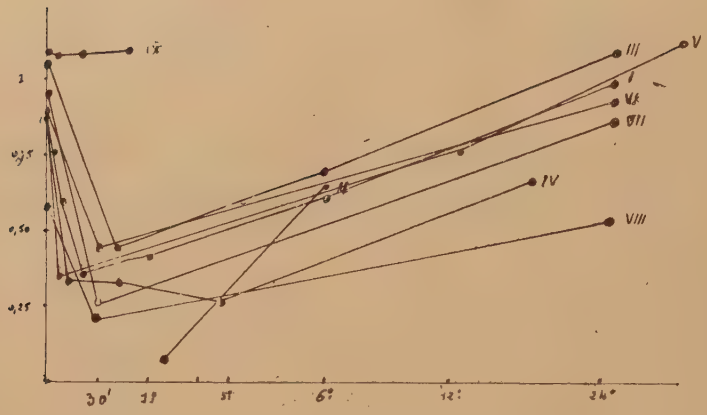

Fig. 3. — Activité *in vivo* pendant la chloroformisation.

Ainsi, d'après l'examen des courbes et des tableaux précédents on est immédiatement frappé par ce fait qu'une diminution considérable de l'activité des leucocytes a lieu pendant la chloroformisation, que cette diminution est considérable et rapide, que le relèvement se fait lentement en vingt-quatre heures environ.

Il paraît y avoir un rapport entre la baisse de la leucoactivité et la durée de l'anesthésie ou la quantité de chloroforme absorbé.

Dans deux cas, en particulier, cette baisse fut considérable : chez cette femme de l'observation II qui fut soumise à la narcose durant 1 h. 20 et chez qui l'activité baissa à 0,09 ; chez cet homme de l'observation IV qui, trois heures après son réveil anesthésique, ne s'était pas encore relevé. A ce moment d'ailleurs le malade

était encore très affaissé et présentait un myosis considérable.

A propos de ces deux cas remarquables, nous devons ajouter que : pour le premier (obs. 2) le lendemain M. Guisez enlevait sous le chloroforme le fameux dentier, qu'aucune suite fâcheuse ne survint dans l'état de l'opérée qui quittait le service de M. le professeur Reclus, six jours après, pour le second (obs. 4) la convalescence les jours suivants se fit dans des conditions normales.

On a pu voir dans une de nos observations (obs.IX) que malgré une anesthésie de vingt minutes, la leuco-activité présenta une fixité remarquable si ce n'est une légère élévation une heure après l'anesthésie. Nous ne croyons pas que ce résultat ait pu être imputé à une faute de technique ce jour-là...

Ether.

L'éther, *in vivo*, a donné des résultats parallèles dans l'observation publiée par M. le professeur Achard, à la *Société médicale*. Ici même, la chute fut très considérable, mais le relèvement plus rapide.

Obs. I. — Femme de 24 ans, anesthésiée pour le cathétérisme de ses uretères. L'anesthésie dura vingt minutes mais fut poussée très loin. (*Soc. méd.*)

Avant	0,91
Pendant	0,06

Après 6 h. 0,59
20 m. 0,75
24 m. 0,87

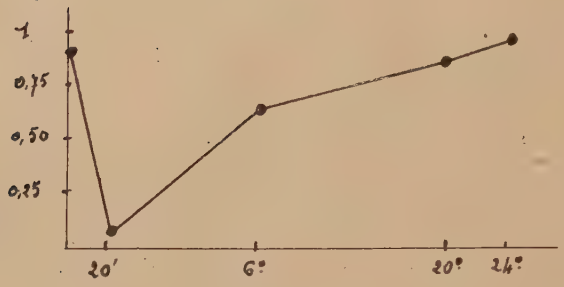

Fig. 4. — Ether (*in vivo*).

Chlorure d'Ethyle.

Le chlorure d'éthyle, comme en témoignent plusieurs observations, n'a rien produit.

Obs. I. — Femme, cathétérisme urétéral.

Avant 0,95
Après 1,04

Obs. II. — Garçon, 9 ans, Énucléation de l'œil pratiquée par M. le Dr Terrien dans son service des Enfants malades. Nous tenons à le remercier de son si cordial accueil dans son service.

Quatre centimètres cubes de chlorure d'éthyle furent évaporisés sous le masque.

Avant. 0,80
Pendant 1 m. 0,84
— 3 m. 0,74
Après 5 m. 0,80

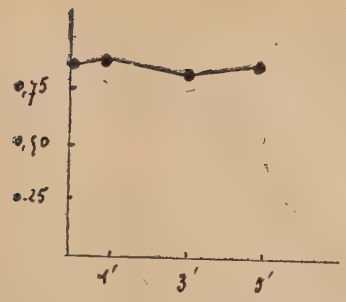

Fig. 5. — Chlorure d'Ethyle (*in vivo*).

Anesthésiques locaux.

Après ces anesthésiques généraux, voyons maintenant quelques anesthésiques locaux : cocaïne, stovaïne, novocaïne.

Nous les passerons en revue *in vitro* et *in vivo* comme les précédents.

In vitro. — Ici, pour incorporer ces agents anesthésiques au milieu d'examen, nous les avons dissous dans la solution saline citratée à des taux divers, de façon à pouvoir préparer des tubes contenant des solutions à ces divers titres et à constituer une sorte de gamme ascendante, le premier ou tube témoin normal ne contient pas d'anesthésique, le second en renferme 1/200, la troisième 1/400 et ainsi de suite.

Pour préparer par exemple un tube à cocaïne au 1/200 nous y avons placé :

10 gouttes de solution saline citratée, renfermant 1/100 de chlorhydrate de cocaïne.

10 gouttes de sérum humain, ou de liquide d'ascite.

1 goutte d'émulsion de levures.

1 goutte de sang.

Voici les diminutions que nous avons observées suivant le degré de concentration en cocaïne.

Obs. I. — G...

Normal	1
1/2000	0,93
1/1000	0,60
1/800.	0,55
1/600.	0,53
1/400.	0,38
1/200.	0 inactifs mais vivants, le rouge neutre ne colore pas les noyaux.

Obs. II. — F...

N	1,34
1/2000	1,32
1/1500	1,12
1/1000	0,84
1/500.	0,80
1/250.	0,34

Nous avons laissé ces chiffres tels que nous les avons trouvés sans les ramener à l'unité, il serait facile de le faire, en divisant chaque membre de la série, par 1,34.

La stovaïne nous donne des courbes semblables :

F...	F...	K...
N.	0,80.	1,12
1/1500	0,82.	1,18

1/1000	0,76	1,06
1/500	0,44	0,38
1/250	0,04	0
1/100	0	0

De même pour la novocaïne :

N.	1,50
1/1000	0,96
1/800	0,92
1/600	0,60
1/400	0,36
1/200	0

Il est ici un reproche que l'on pourrait faire à la méthode. Ces variations d'activité dans nos solutions pourraient tenir aux variations du titre isotonique de chaque milieu. A cela nous répondrons par le tableau suivant que nous donna le phosphate de soude, corps ni anesthésique, ni toxique :

N.	1,40
1/200	1,60
1/400	1,65
1/1000	1,76

In vivo.

Sous l'influence de ces anesthésiques locaux nous avons relevé les modifications suivantes :

Cocaïne locale.

Obs. I. — Femme, 74 ans, hernie étranglée, reçoit 15 centigrammes d'une solution de cocaïne à 1/100 (*Société méd. des Hôp.*, 3 nov. 1909).

Avant.	. . . . .	0,64
Pendant	5 m.	0,62
—	10 m.	0,28
Après	2 h.	0,32
—	12 h.	0,68

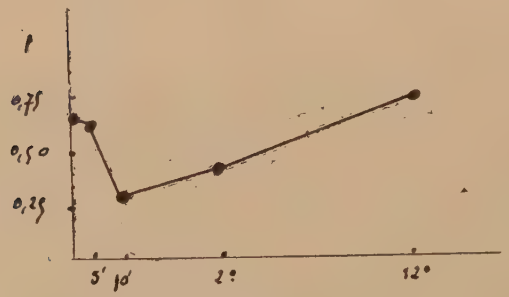

Fig. 6. — Cocaïne locale (*in vivo*).

Stovaïne rachidienne (*Soc. méd. hôp.*, 3 nov. 1909).

Homme, cystectomie totale, reçoit 6 centigrammes de stovaïne par voie rachidienne.

Avant	0,90
Pendant.	0,80

Novocaïne.

Nous avons observé la novocaïne dans le service de M. le professeur Reclus. Nous le remercions très vive-

ment de sa bienveillance et de son hospitalité aussi française qu'athénienne. Nous ne pourrions oublier que c'est avec l'aide obligeant de MM. Piquand, Kendirdjy et Dreyfus que nous avons recueilli les observations qui suivent.

Voici la formule de l'anesthésique employée par M. le professeur Reclus :

Novocaïne	10 centig.
Solution mère d'adrénaline au 1/1000 . . .	V gouttes
Solution saline physiologique	20 cent. cubes

Ainsi la solution de novocaïne est au 1/200 et non pas au 1/100 et elle renferme de l'adrénaline.

Nous n'avons pas dans toutes nos observations trouvé de résultats identiques. L'adrénaline par son pouvoir vaso-constricteur énergique influence, suivant sa dose, suivant la région opératoire, et suivant l'état des tissus, la vitesse d'absorption de l'anesthésique. Or nous ne pouvons affirmer exactement que la quantité d'anesthésique injecté; nous ne pouvons affirmer à coup sûr la quantité de novocaïne absorbée, ni surtout la vitesse de cette absorption.

Voici ces résultats :

Obs. I. — Plu... Marie, 36 ans, hémistrumectomie, a reçu 18 centigrammes de novocaïne.

Avant	0,77
Pendant 5 m.	0,63

Pendant 15 m.	0,63
— 30 m.	0,56
Après 3 h.	0,60
— 16 h.	0,89

Obs. II. — Sar... Félix, 49 ans, amputation d'un orteil, a reçu 13 centigrammes de novocaïne.

Avant	1,12
Pendant 10 m.	1,04
Après 30 m.	1,14
— 3 h.	»
— 5 h.	0,96

Obs. III. — Lan... Marie, 24 ans, éventration, 25 centigram-grammes de novocaïne.

10 centig. Avant.	0,66
9 centig. Pendant 7 m.	0,63
— 15 m.	0,47
— 23 m.	0,50
— 30 m.	0,45
— 40 m.	0,62
4 centig. Après 3 h.	0,68

Obs. IV. — Dav... Pierre, appendicite, 23 ans, 11 centi-grammes de novocaïne.

6 centig. Avant.	0,96
5 centig. Pendant 7 m.	0,92
— 20 m.	0,88

5 centig. Pendant 30 m. 0,100
Après 6 h. 0,96
— 26 h. 0,98

Obs. V. — Boc... Gustave, 62 ans, cancer de la langue. 15 centigrammes de novocaïne.

13 centig. Avant 1
Pendant 20 m. 0,92
Après 30 m. 1,05

Obs. VI. — Sylv. Jean, hydrocèle, 20 centigrammes.

Avant 1,10
Pendant 20 m. 0,80
Après 2 h. 0,88

Obs. VII. — Sommo, hémorroïdes, 23 centigrammes.

Avant 0,70
Pendant 15 m. 0,71
30 m. 0,58
40 m. 0,61
Après 3 h. 0,78

Obs. VIII. — Ber... François, mal perforant entouré d'une gangue inflammatoire rouge, deux incisions, 8 centigrammes de novocaïne.

Avant 1,26
Pendant 30 m. 0,64
Après 4 h. 0,92
— 24 h. 1,18

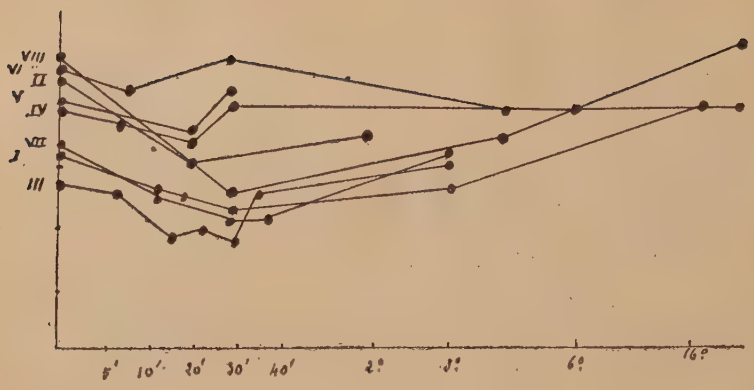

Fig. 7. — Novocaïne (*in vivo*).

De l'examen de ces différentes observations, il résulte que *in vitro* tous les anesthésiques locaux diminuent la leuco-activité. La stovaïne serait celui des trois le moins agissant. La cocaïne et la stovaïne se comportent sensiblement de la même façon.

In vivo, ils ont une action de même ordre parallèle aux anesthésiques généraux.

Mais la descente est plus faible, et la réascension plus précoce et plus rapide.

La cocaïne en solution au 1/100 et sans addition d'adrénaline fait décroître l'activité pendant plusieurs heures.

La stovaïne administrée par voie rachidienne n'a rien donné.

La novocaïne en solution au 1/200 et additionnée d'adrénaline au 1/4000, agit peu et peu longtemps, si elle est employée à dose moyenne et dans du tissu sain.

Injectée dans du tissu enflammé même à dose rela-

tivement faible (0,08 cent.) elle a provoqué une baisse plus considérable et plus durable.

Injectée dans le scrotum et la vaginale d'une part, sous la muqueuse rectale d'autre part, elle nous a paru agir davantage.

Il nous a semblé que dans ces cas de novocaïne adrénaline, le globule blanc, après l'étonnement du début, se ressaisit de bonne heure s'il n'a été qu'effleuré par la substance alnagésiante, c'est-à-dire si l'absorption fut lente; il se ressaisit plus tard s'il a été plus touché par une absorption plus forte de cette même substance.

LES ANALGÉSIQUES

Passons maintenant à l'étude de quelques analgésiques. Nous parlerons de la morphine, de l'héroïne, de la scopolamine et de l'atropine.

Morphine.

In vivo, l'action de la morphine se comprend aux doses thérapeutiques et aux doses élevées.

Aux doses thérapeutiques elle est sans action sur l'activité :

Obs. I. — Alexis Wag...

Avant.	1,06
Après injection, 2 centigrammes . . .	1,10

Obs. II. — Lan... Marie.

Avant.	0,66
Après 20m., 1 centigramme	0,68

Obs. III. — Dav... Pierre.

Avant	0,96
Après 6 h., 1 centigramme	0,98

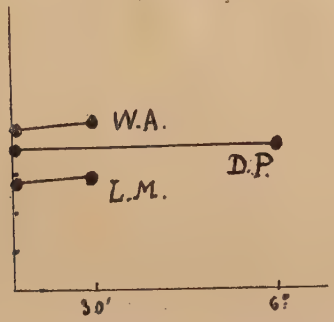

Fig. 8. — Morphine à doses thérapeutiques (*in vivo*).

A doses plus élevées, elle a une action légère et fugace, elle diminue l'activité, ou tout au moins la trouble :

Obs. IV. — Ha..., femme, 34 ans, tuberculose génito-urinaire (Cf. *Soc. méd.*, 31 déc. 1909).

Avant.	1,05
Après 1/2 h., 4 centigrammes . . .	0,59
— 24 h.	1,07

Obs. V. — Hi..., cirrhose hépatique.

Avant	0,51
Après 1/2 h., 4 centigrammes . . .	0,34
— 6 h.	0,09

La malade meurt dans la nuit, ce qui explique la chute persistante de l'activité :

Obs. VI. — Les... François, sciatique, première injection a dîné avant la trentième minute :

Avant	1,54
Après, 4 cgr. 5 m.	1,38
— 10 m.	»
— 20 m.	1,26
— 30 m.	1,92
— 1 h.	2,08
— 2 h.	1,42

Cette baisse de l'activité s'est manifestée chez ces individus lors de leur première et seule injection. Chez un individu morphinomane la même baisse ne se produit pas :

Obs. VII. — Nég... Arthur.

Avant	1,12
Après, 4 cgr. 30 m.	1,02

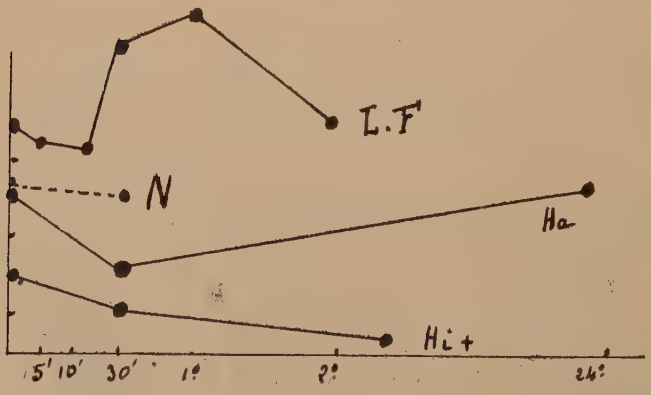

Fig. 9. — Morphine à doses plus élevées (*in vivo*).

Nous nous sommes demandé si les morphinomanes avaient une activité leucocytaire normale égale ou inférieure à celle des gens sains. Nous croyons pouvoir répondre, d'après les tableaux que l'on verra plus loin, que nous avons fréquemment trouvé chez eux une activité normale inférieure à celle du témoin. Mais nos morphinomanes étaient des malades, et la part de la maladie ne peut être faite. La maladie, croyons-nous, prime la morphine.

In vitro, les leucocytes normaux sont atteints par l'alcaloïde et d'autant plus que celui-ci agit à doses plus fortes : au 1/200e la morphine abolit la phagocytose mais elle ne tue pas la cellule. Le rouge neutre mélangé à la solution ne parvient pas à colorer son noyau.

Les leucocytes d'un sujet morphinisé se montrent plus résistants vis-à-vis de l'alcaloïde, la phagocytose y est moins ralentie, nous avons même trouvé à certaines doses une suractivité. Mais le point intéressant apparaît dans les tubes au 1/200e. Chez le sujet témoin la phagocytose est nulle ; chez le sujet morphinisé la phagocytose est nette et accusée.

Ainsi nous pourrons énoncer les lois suivantes :

Dans une solution assez forte pour neutraliser la phagocytose de leucocytes sains, les leucocytes d'un sujet morphinisé phagocytent encore et d'autant plus que l'individu a pris plus de morphine et depuis plus de temps.

Ce qui a lieu pour la morphine a lieu également pour d'autres alcaloïdes voisins.

Un individu morphinisé ne réagit que vis-à-vis de la

morphine, un individu héroïnisé ne réagit que vis-à-vis de l'héroïne. Malgré la parenté de ces deux alcaloïdes, la réaction est absolument spécifique.

Nous allons le prouver.

En recueillant nos observations que nous avons prises par séries, nous avons, avec intention, pris en même temps que des sujets morphinomanes, un sujet témoin. En effet la solution mère saline citratée de morphine dont nous nous servions pouvait laisser déposer des cristaux de chlorhydrate de morphine et nous aurions pu nous trouver à la longue en face de fausses réactions dues à une solution affaiblie.

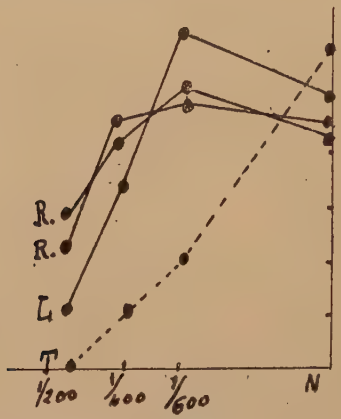

Fig. 10. — (*In vitro*). Témoin et morphinomanes.

Série I

		In vitro dans morphine au :		
	N.	1/200e	1/400e	1/600e
Témoin, F.....	1,50	0	0,36	0,50
Rob... Lucienne, tub. cav., 0,02 cgr. de morph. depuis 1 mois.	1,12	0,50	1,10	1,32

	In vitro dans morphine au : N.	1/200e	1/400e	1/600
Rou... Emilie, tub. cav., 0,02 cgr. de morph. depuis 1 mois.	1,10	**0,70**	0,98	1,34
Le Bo..., tub. cav., 0,02 cgr. de morphine depuis 3 jours . .	1,26	**0,34**	0,90	1,56

On se rend aisément compte de la différence des rapports pour le sujet sain de 0 (1/200) à 1,50 (N) soit $\frac{0}{1,50}$ et pour les sujets morphinisés $\frac{0,50}{1,12} - \frac{0,70}{1,10} - \frac{0,34}{1,26}$.

Série II

	N.	1/1000e	1/800e	1/600e	1/400e	1/200e
Témoin, B.... . . .	1,06	»	»	0,42	0,18	**0,02**
Def..., néo-utéro-vésical, 0,02 cgr. depuis 1 mois	1,38	1,28	1,40	1,30	0,68	**0,34**
Def..., la même 3 jours après, a reçu 4 mgr. d'atropine et 10 cgr. de morphine . . .	0,86	»	»	0,84	0,76	»

Dans ce tableau nous remarquerons deux choses : la même malade a eu à trois jours de distance une activité normale bien moins considérable, 0,80 à 1,38 ; pendant ce temps sa ration de morphine avait été doublée, et elle avait reçu par la voie sous-cutanée 4 milligrammes de sulfate d'atropine.

Dans sa première courbe développée (n° 2) fait du

1/200e au 1/1000e, elle n'a pas eu de suractivité dans les doses faibles, comme nous l'avons remarqué dans la série précédente.

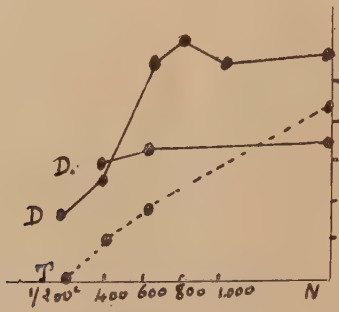

Fig. 11. — Morphine série 2 (*In vitro*).

Série III

	N.	1/200e
Témoin, Sarav...	0,78	0,
Unv... Marie, abcès multiples, reçoit morphine depuis 3 ans, actuellement 0,20 cgr. par jour.	0,51	0,74
Ren... Joséphine, 63 ans, cardio-rénale. Morphine depuis 3 semaines, 0,04 et 0,02 cgr. par jour, a déjà eu morphine à 2 reprises il y a 12 et 6 mois.	0,40	0,38
Cha... Catherine, 57 ans, néo-utérin, 0,12 cgr. par jour depuis 1 mois.	0,27	0,26

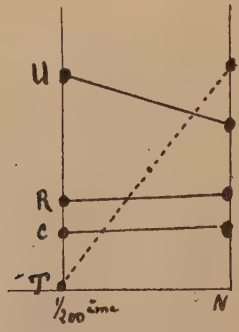

Fig. 12. — (*In vitro*). Morphine au 1/200, série 3

Série IV

	N.	1/600e	1/400e	1/200e
Témoin, Laur..., 55 ans, syphilis tertiaire	0,80	0,40	0,12	0,
Bl... Léon, 50 ans, tub. fibreux, morph. par intervalle, 0,12 cgr. au minimum dep. 1 mois.	0,44	0,52	0,20	0,20
Bat... Marie, 45 ans, myélomatose, morph. depuis 16 mois, 0,06 et 0,04 cgr. par jour.	0,72	1,34	»	0,33

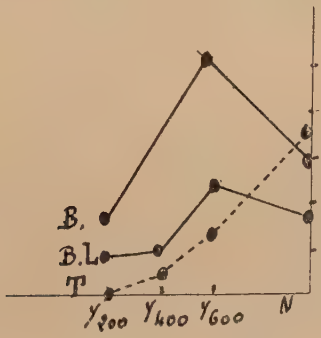

Fig. 13. — (*In vitro*). Morphine, série 4.

Série V

	N.	1/2000e	1/1500e	1/1000e	1/500e	1/200e
F..., témoin. . .	1,40	1,34	0,96	0,58	0,10	0
Tri...Gustave, 0,04 cgr. en 2 jours.	1,10	1,14	1,12	0,76	0,32	0,04
A... Néo généralisé, 0,02 cgr.						

	N.	1/2000e	1/1500e	1/1000e	1/500e	1/200e
24 h. après l'injection, 6 heures avant la mort. .	1,42	1,34	1,20	0,58	0,20	0

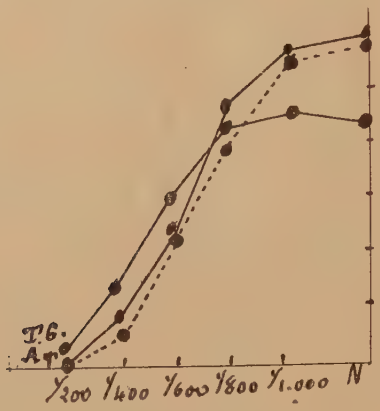

Fig. 14. — (*In vitro*). Morphine, série 5.

Ici sauf pour les solutions très faibles en ce qui concerne le sujet 2, les chiffres et les courbes sont pour ainsi dire superposés ; les deux malades qui en font le sujet n'ont reçu que 0 gr. 02 et 0 gr. 04, soit une dose infime. Cependant déjà à partir du 1/1000e le numéro 2 réagit.

Série VI. — Voir *Société médicale*, 31 déc. 1909.

	N.	1/200e
T...	0,88	0
T...	0,92	0
Neg. . Arthur	1,12	0,18
V... J....	0,98	0,53
Repp... Amélie, 31 ans, morphinomane cachectique.	1,33	0,97

	N.	1/200e
V... Louise, paraplégie, morphine en lavements et ingestions	1,16	0,16
Garr... Henri, 51 ans.	0,98	0,42
Pet..., 62 ans.	1,12	0,24

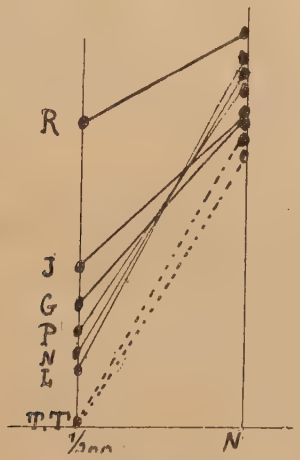

Fig. 15. — (*In vitro*). Morphine, série 6.

Cette série déjà communiquée par M. le professeur Achard à la Société médicale des hôpitaux le 31 décembre 1909 démontre éloquemment les mêmes résultats avec la seule réaction au 1/200e.

Ainsi, d'après les nombreuses observations qui précèdent nous sommes en droit de conclure qu'il existe *in vitro* une différence considérable de l'activité d'un sujet sain et d'un sujet morphinisé.

Le leucocyte d'un sujet sain dans le chlorhydrate de morphine au 1/200e succombe sous l'action du poison. Qu'on ne dise pas qu'il est tué. Non, le rouge neutre est là pour le prouver. Son noyau ne laisse pas pénétrer le colorant. Le leucocyte est seulement endormi.

Un sujet morphinisé au contraire résiste à l'action du toxique. Il s'y est accoutumé *in vivo*, et aurait besoin, pour être réduit à la même impuissance, d'une dose plus considérable. La réaction qu'il opposait est proportionnelle à la dose reçue et au temps.

Elle paraît commencer dès l'administration de la morphine. Obs. Tric. et Le Boll... Le Boll réagit déjà et beaucoup au 1/200e; Tric ne réagit encore qu'au 1/1000e et bien peu.

La réaction paraît en outre survivre un moment après la suppression du toxique, C'est ce que signale M. le professeur Achard dans sa communication du 31 décembre. Il donne à l'appui l'observation d'un asthmatique soumis quelques jours aux injections de morphine.

Quinze jours après la cessation du remède il montrait encore une certaine tolérance :

N	200e	300e
1,22	0,18	0,64

Au bout d'un mois il était revenu à la normale :

1,42	0	0,16

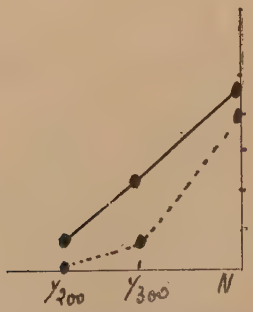

Fig. 16. — (*In vitro*). Démorphinisation.

Lorsqu'un individu a déjà usé de la morphine, qu'il

en a cessé l'usage, en reprend plus tard, le leucocyte se souvient. La réaction devient d'emblée rapidement plus intense, comme s'il y avait une sorte *d'anaphylaxie* du leucocyte vis-à-vis de la morphine.

Se reporter aux observations Rev... Joséphine et Bl... Léon qui donnent une forte réaction quoique ayant reçu peu de morphine au moment actuel, mais en ayant reçu déjà auparavant.

Nous croirions volontiers que le même fait a eu lieu pour Le Boll... tuberculeux cavitaire ; mais cette malade est morte le lendemain de l'examen. A ce moment-là nous n'avions pas l'attention attirée sur ce point de vue et nous n'avons pu contrôler notre hypothèse.

Enfin, dernier point important, la réaction à la morphine est spécifique.

	N.	Morphine au 1/200e
Pet. héroïnomane dans la morphine . . .	0,84	0
— dans l'héroïne	0,84	0,16
Dem. atropinisé	0,84	0

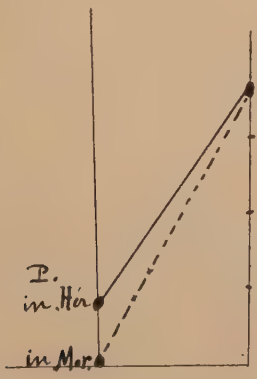

Fig. 17. — P... Héroïnomane (*In vitro*). Morphine et Héroïne.

Héroïne.

Nous serons plus bref sur l'héroïne, la scopolamine et l'atropine, les résultats sont identiques à ceux de la morphine.

In vivo, nous avons observé un court affaiblissement de la leuco-activité.

Még... Arthur, avant. . . .	»	1,
0,02 cgr., après	5'	0,56
	10'	0,56
	20'	0,48
	30'	0,76
	1°	1,04
	2°	1,02
	5°	1,03

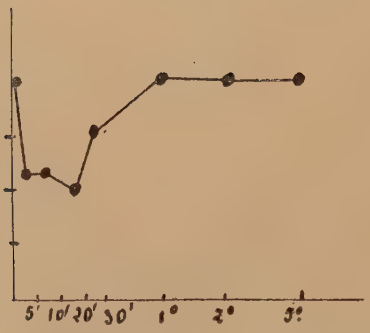

Fig. 18. — Héroïne. (*In vivo*) 0,02 centigrammes.

In vitro.

	N.	1/200e	1/500e	1/1000e	1/1500e
F... Témoin.	1,36	2	0,65	1,10	1,34

	N.	1/200e	1/400e	1/600e	1/1000e
Obs. I. — Gent... Henri, 54 ans, tub. cautaire avant héroïne . . .	0,66	0	0,12	0,36	**0,52**
Le même, 4 jours après à 0,02 cgr. en 4 jours.	0,66	0	0,16	0,60	**1,10**

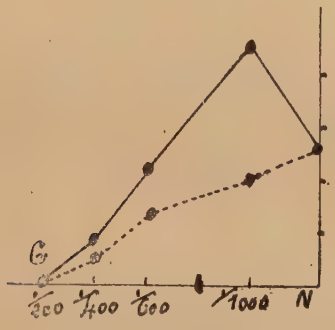

Fig. 19. — (*In vitro*). Héroïne. Observ. I.

Ce malade qui a pris très peu d'héroïne et à très faible dose ne réagit bien qu'au 1/1000e et au 1/600e, mais des plus nettement.

	N.	1/200e	1/400e	1/600e	1/800e	1/1000e
Obs. II. — Tric... Gustave, 34 ans, tub. pulmonaire et laryngée, avant.	1,50	0	**0,14**	0,70	1,14	1,40
Le même, 12 jours après a reçu 7 cgr. 1/2 d'héroïne	0,88	0	**0,44**	0,84	»	0,74

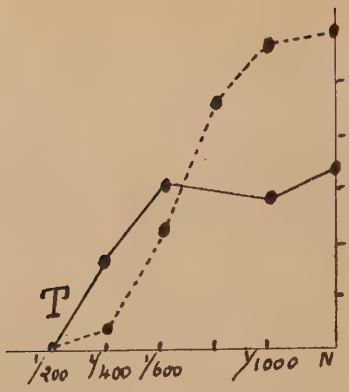

Fig. 20. — (*In vitro*). Héroïne. Observ. II.

Obs. III. Pet... J., 58 ans, héroïnomane (V. *Soc. méd.*).

	N.	1/200e
Sans héroïne	0,84	**0,16**
Témoin	0,92	**0**

Fig. 21. — (*In vitro*). Héroïne. Observ. III.

Ce dernier malade, plus héroïnisé que les deux précédents, a nettement réagi dans la solution au 1/200e. L'exemple des deux premiers nous a montré que même après de faibles doses et dès les premiers jours, les leucocytes de ces sujets témoignaient d'une défense immédiate et réelle envers le toxique étranger.

Cette défense est spécifique vis-à-vis de l'héroïne comme elle l'était pour la morphine.

		Héroïne		
	N.	1/200e	1/400e	1/600e
Tric... Gustave, signalé à ce chapitre, recevait de la morphine depuis 10 jours déjà avant que d'être mis à l'héroïne. . . .	1,50	0	0,14	0,70
De..., sujet morphinisé et atropinisé que nous reverrons plus loin.	1,10	0	0,12	0,55
Még..., morphinomane. . . .	1,12	0	»	»
Gau..., —	0,98	0	»	»
Pet..., —	1,12	0	»	»
P. et J. héroïnomane	0,84	0,16	»	»

Cette spécificité remarquable a une conséquence heureuse et immédiate, c'est que par le simple examen *in vitro* dans les divers anesthésiques on peut faire le diagnostic de la manie du malade, morphine, héroïne et atropine dans les cas précédents. C'est ce moyen particulier que M. le professeur Achard a proposé comme méthode de leuco-diagnostic pour la morphine, l'héroïne, etc.

La solution *in vitro* au 1/200e est la solution de choix. On devra cependant y adjoindre le 1/400e comme contrôle. Et il sera toujours nécessaire de faire en même temps un sujet sain témoin.

Scopolamine

Nous disposons d'une observation de sujet ayant absorbé par voie sous-cutanée 2/10es de milligramme de

bromhydrate de scopolamine par jour pendant un mois Cette même malade déjà vue recevait en même temps 0,02 centigrammes de morphine associée.

	N.	1/200e	1/400	1/600e	1/800e	1/1000e
Rouss... Emilie, tubercul. cavitaire.	1,10	**0,46**	0,70	1,06	»	»
Jos..., morphinomane sans scopolamine, 0,16 cgr. par jour. .	1,70	**0,02**	0,58	1,12	1,22	1,42

	N.	1/200e	1/500e	1/1000e	1/1500e
F... Témoin.	1,10	**0**	0,41	0,76	0,92

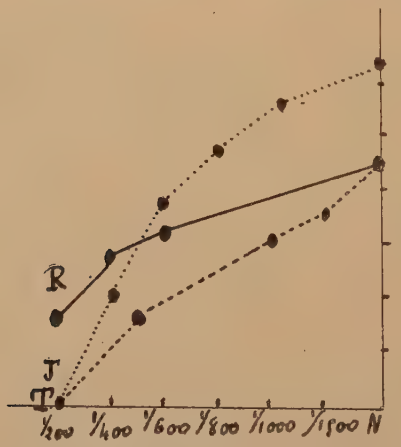

Fig. 22. — (*In vitro*). Scopolamine ; T, témoin ; J, morphinomane ; R, scopolaminomane.

La différence est flagrante au 1/200e, 1/400e et 1/600e au détriment du témoin et du morphinomane pur. Nouvelle preuve de haute spécificité.

Atropine

In vivo nous signalons trois observations. Les deux premiers ont pris par la bouche chacun un demi-milligramme de sulfate d'atropine. Les deux malades sont des tuberculeux cavitaires fébriles avec sueurs abondantes.

	Avant	Après	
		2 heures	4 heures
Dem... Jean, 28 ans.	1,12	1,95	1,66
Gent... Henri, 54 ans.	1,06	1,16	1,27

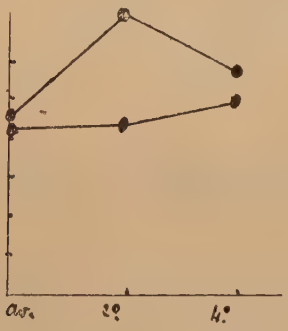

Fig. 23. — Atropine. (*In vivo*). Observ. I et II.

Cette grosse ascension de la leuco-activité pour le premier nous semble difficilement rapportable à l'atropine ingérée, mais plutôt à l'état pathologique actuel, peut-être à l'accès sudoral qui eut lieu quand même.

La troisième observation est celle d'une femme de 68 ans, atteinte de néoplasme du col de l'utérus et morphinomane, depuis un mois, à qui nous avons injecté

d'emblée par la voie sous-cutanée 2 milligrammes de sulfate d'atropine:

Avant	0,86
Après 8 m.	0,27
13 m.	0,36
23 m.	0,92
1 h.	0,84

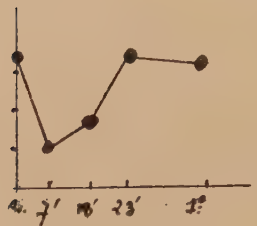

Fig. 24. — Atropine. (*In vivo*). Observ. III.

Donc baisse relativement considérable mais réascension rapide.

In vitro, les résultats sont semblables à ceux déjà énoncés. Cependant on remarque que le sulfate d'atropine est beaucoup plus toxique que les corps précédents; l'index du 1/200e est reculé au 1/1000e.

	N.	1/200e	1/500e	1/1000e	1/1500e	1/2000e
Obs. I. — Gent... Henri.						
Avant. T.	0,98	0	0	**0,03**	0,24	0,46
Après avoir absorbé 1/2 mgr. d'atropine par jour pendant 10 jours.	0,86	»	»	**0,34**	0,70	0,86

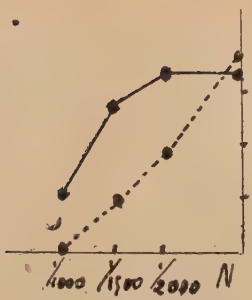

Fig. 25. — (*In vitro*). Atropine. Observ. I.

	N.	1/1000e	1/1500e	1/2000e
Obs. II. — Dem... Jean, Témoin. Avant	1	**0,04**	0,25	0,50
Après (10 jours après à 1/2 mgr. de sulfate d'atropine par jour).	0,84	**0,36**	0,62	0,78

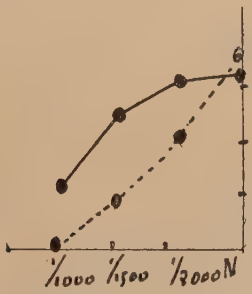

Fig. 26. — (*In vitro*). Atropine. Observ. II.

	N.	1/750e	1/1000e	1/1500e	1/2000e
Obs. III. — Vve Def..., 68 ans, avant . . .	1,38	**0**	**0,04**	0,28	»
Après (4 jours après, 4 mgr. d'atropine en 3 fois)	0,86	**0,22**	**0,56**	»	0,80

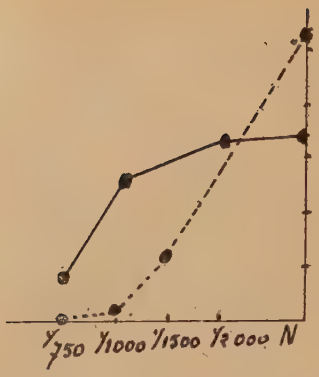

Fig. 27. — (*In vitro*). Atropine. Observ. III.

Obs. IV. — Enfin un enfant à qui l'on instillait tous les jours, dans l'œil, I goutte d'une solution de sulfate d'atropine au 1/100e comparé à un enfant témoin du même âge n'a point varié d'avec celui-ci.

	N.	1/200e	1/500e	1/1000e	1/1500e	1/2000e
Let... Maurice. .	1,12	0	0	0,24	0,42	0,60
Jacques-Maurice, cataracte congénitale. Atropinisé	1,23	0	0	0,26	0,52	0,94

A propos de la spécificité de l'atropine nous rappellerons les observations de la Vve Def... dans l'héroïne et la scopolamine.

Divers.

Nous avons essayé également le nitrate d'aconitine *in vitro*. Ce toxique a peu d'action sur les leucocytes. Il est moins toxique que la morphine, l'héroïne et la copolamine, et beaucoup moins que l'atropine.

	N.	1/200e	1/400e	1/600e	1/1000e
R... T.	0,73	0,67	0,65	0,88	»
F... T.	0,86	0,60	0,80	1,02	1,16
G... T.	1,12	0,70	0,72	0,80	1,08

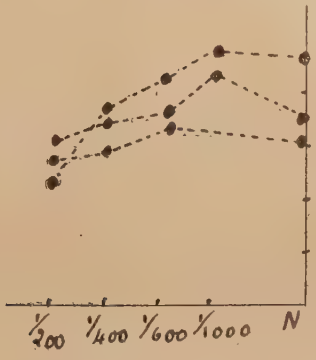

Fig. 28. — Aconitine (*In vitro*).

L'hydrate de chloral a été *in vitro* négatif ou plutôt semblable de résultats *in vitro* chez deux sujets avant et après l'absorption prolongée de chloral pendant six jours et douze jours.

Mais chez ce dernier atteint de myélite transverse et ayant pris 2 et 3 grammes d'hydrate de chloral par jour pendant vingt jours le rouge neutre nous a donné concurremment avec un sujet sain les résultats suivants.

Langl... Edouard, 49 ans.

Témoin, avant,		Après chloral depuis 20 jours.	
N. Erythrophiles . .	13	N. Erythrophiles . .	5
Non érythrophiles	12	Non érythrophiles	17
Morts.	0	Morts.	3
1/100e Erythrophiles . .	4	1/100e Erythrophiles . .	7
Non érythrophiles	11	Non érythrophiles	15
Morts.	10	Morts.	3

1/200e Erythrophiles . .	3	1/200e Erythrophiles . .	5
Non érythrophiles	19	Non érythrophiles	18
Morts.	3	Morts.	2
1/400e Erythrophiles . .	12	1/400e Erythrophiles . .	3
Non érythrophiles	9	Non érythrophiles	20
Morts.	4	Morts.	2

Au 1/100e la moitié des leucocytes témoins sont tués, et les leucocytes du sujet examiné sont presque tous vivants. D'où la courbe suivante représentant les morts respectifs.

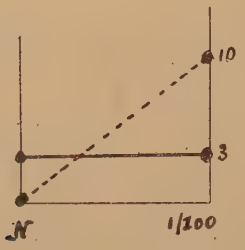

Fig. 29. — Hydrate de chloral, rouge neutre.

Ou en ne considérant que les tubes normaux et les tubes au 1/100e.

CONCLUSIONS

In vivo, la plupart des anesthésiques ont une action dépressive ou anesthésiante sur l'activité phagocytaire des leucocytes.

Le chloroforme et l'éther ont une action marquée, immédiate et rapide. La chute se fait brusquement et arrive à son minimum à la fin de la narcose ou peu après. La réascension est beaucoup plus lente et dure environ vingt-quatre heures.

Le chlorure d'éthyle n'a pas d'influence appréciable.

La cocaïne pure au 1/100e a une action de quelques heures.

La stovaïne rachidienne n'a rien donné.

La novocaïne adrénaline au 1/200e est presque nulle ou peu dépressive si elle est injectée en tissu sain. Son action ne dépasse pas vingt à soixante minutes. En tissu enflammé ou riche en vaisseaux il y a dépression plus marquée et plus prolongée qui peut durer deux à trois heures, et qui se rapproche de celle de la cocaïne sans adrénaline au 1/100e.

La diminution de cette activité leucocytaire si accusée et si persistante dans quelques cas de narcose par le chloroforme ou l'éther pourrait être invoquée pour expliquer, mais seulement en partie, les infections massives telles que pneumonie qui surviennent sournoisement chez quelques opérés.

La fragilité post-chloroformique des leucocytes est un corollaire naturel de la fragilité post-chloroformique globulaire.

La morphine, l'héroïne, la scopolamine, l'atropine *in vivo* à doses fortes ont une action anesthésiante réelle, mais très passagère.

A doses thérapeutiques, elles sont d'effet nul.

Chez un sujet accoutumé, cette action s'efface et disparaît.

In vitro.

In vitro les leucocytes sont sensibles aux analgésiques, tels la morphine, l'héroïne, la scopolamine, l'atropine. Ils y sont d'autant plus sensibles que la proportion de l'analgésique est plus forte.

Il existe pour chaque analgésique une *dose critique* à laquelle les leucocytes restent vivants mais ne phagocytent plus.

Cette dose critique est commune aux sujets sains.

Si un individu fait un usage répété de l'un de ces analgésiques, ses leucocytes acquièrent vis-à-vis de cet analgésique, et *vis-à-vis de lui seul*, une résistance particulière.

Cette résistance particulière se manifeste surtout à la *dose critique* et d'autant plus que le sujet est plus accoutumé et qu'il use de plus fortes doses.

Si le sujet est peu habitué ou s'il n'a reçu que de faibles doses, il ne réagit seulement qu'à un taux inférieur à celui de la dose critique.

Cette réaction est *absolument et toujours spécifique* vis-à-vis de l'agent absorbé.

C'est à cause de cette spécificité que M. le professeur Achard a proposé de faire le leuco-diagnostic de la morphinomanie et de l'héroïnomanie.

Le diagnostic est basé sur la conservation de l'activité du sujet examiné dans la solution in vitro *de l'analgésique à la dose critique pour un sujet sain.*

Il résulte de cette résistance spécifique à un toxique donné que les leucocytes apparaissent comme les défenseurs du sang et des milieux contre les toxiques étrangers.

On saisit ainsi le mécanisme intime de la mithridatisation. Le mot et la chose depuis si longtemps connus reçoivent une explication rationnelle.

Les leucocytes sont les éléments nobles fabriquant, à la façon de glandes, les anticorps des sérums thérapeutiques.

Nous disons fabriquant car les leucocytes témoignent très rapidement, beaucoup plus tôt que le sérum et toujours plus fortement et plus constamment que lui de leur sensibilité vis-à-vis des toxiques étrangers. Ils cèdent au sérum du sang ces propriétés spécifiques, ces anticorps spécifiques.

Les analgésiques *agents minéraux et inorganiques* laissaient tout lieu de croire que des réactions de même ordre pour le moins aussi fortes se produisaient vis-à-vis des *toxiques organiques* endogènes et exogènes.

MM. Achard, Bénard et Gagneux ont orienté la méthode et leurs recherches dans ce sens, et ont accumulé des preuves éclatantes.

Nous savons maintenant que :

Les leucocytes des sujets tuberculeux sont extrêmement sensibles à la tuberculine (Voir *Journal médical français*, 15 janvier 1910, p. 17).

Les leucocytes d'un sujet porteur de goitre exophtalmique sont sensibles à l'extrait de corps thyroïde. La réaction éprouvée est différente de celle des sujets sains (C. R. de la *Société de biologie*, 4 décembre 1909, p. 636).

Les leucocytes d'une femme enceinte sont sensibilisés vis-à-vis de l'extrait d'ovaire et de testicule. Les variations éprouvées sont différentes de celles d'une femme non en état de gestation (Voir C. R. de la *Société de biologie*; thèse, M^lle^ Koch).

Les leucocytes d'un individu syphilitique se comportent d'une façon spécifique vis-à-vis d'un extrait syphilitique (Voir *Société de biologie*, 19 février 1910).

Les leucocytes d'un sujet cancéreux donnent avec un extrait de cancer des réactions particulières que ne présentent pas les sujets sains (Voir C. R. de la *Société de biologie*, 22 janvier, p. 125).

Le « leuco-diagnostic » de M. Achard que MM. Achard, Bénard et Gagneux créèrent d'abord vis-à-vis des anal-

gésiques s'est considérablement étendu à de nombreuses affections auxquelles il apporte un appoint considérable de certitude, de diagnostic précoce, peut-être de pronostic.

Il était assez intéressant de dire que le leuco-diagnostic aux analgésiques était un précurseur. Son plus beau titre n'est-il pas d'avoir précédé le leuco-diagnostic de la tuberculose, de la syphilis, du cancer, le leuco-diagnostic du fonctionnement des glandes à sécrétions internes.

Vu : le Président de la thèse
CH. ACHARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

I. — Réactions spécifiques des leucocytes. Leuco-diagnostic (Ch. Achard et Henri Bénard). *C. R. de la Société de biologie*, 13 nov. 1909, p. 502.

II. — Action des anesthésiques sur les propriétés leucocytaires (Ch. Achard, Louis Ramond et Henri Bénard). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 19 nov. 1909, p. 611.

III. — Action de la morphine sur les propriétés leucocytaires. Leuco-diagnostic du morphinisme (Ch. Achard, Henri Bénard et Ch. Gagneux). *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 31 déc. 1909, p. 968.

IV. — Leuco-réactions spécifiques à l'atropine et à la scopolamine (Ch. Achard et Paul François). *C. R. de la Soc. de biologie*, 5 mars 1910.

V. — Réactions spécifiques des leucocytes aux extraits d'organes (Ch. Achard, Henri Bénard et Charles Gagneux). *C. R. de la Société de biologie*, 4 décembre 1909, p. 636.

VI. — Leuco-réaction à la tuberculine (Ch. Achard). *Journal médical français*, 15 janvier 1910, p. 17.

VII. — Leuco-diagnostic du cancer (Ch. Achard, H. Bénard et Ch. Gagneux). *C. R. de la Société de biologie*, 22 janvier, p. 125.

VIII. — Leuco-diagnostic de la syphilis (Ch. Achard, Bénard et Gagneux). *C. R. de la Soc. de biologie*, 19 fév. 1910.

IX. — Leuco-réactions génitales. Leuco-diagnostic de la grossesse (Ch. Achard, H. Bénard et Gagneux). *C. R. de la Soc. de biologie.*

X. — Leuco-réactions génitales. Leuco-diagnostic de la grossesse. *Thèse de Paris*, M^lle^ Kock (avril 1910).

MAYENNE, IMPRIMERIE DE CHARLES COLIN